

UNIVERSITE DE PARIS V
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

29

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond, Jackie VEDRENNE

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 5 mai 1939, à Mérignac (Charente)

Présentée et soutenue publiquement le

197

CRYPTOCOCCOSE CEREBRO-MENINGEE
CHEZ L'ENFANT

— *ETUDE D'UNE OBSERVATION*
— *REVUE DE LA LITTÉRATURE*

Président : M. R. MANDE, Professeur

PARIS — 1970

UNIVERSITE DE PARIS V
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond, Jackie VEDRENNE

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 5 mai 1939, à Mérignac (Charente)

Présentée et soutenue publiquement le

197

CRYPTOCOCCOSE CEREbro-MENINGEE
CHEZ L'ENFANT

— *ETUDE D'UNE OBSERVATION*

— *REVUE DE LA LITTÉRATURE*

Président : M. R. MANDE, Professeur

PARIS — 1970



A MON PERE

A MA MERE

Aux sacrifices desquels, je dois
tout.

A MA FEMME

Pour son aide et son affection
constantes.

A MES ENFANTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Raymond MANDE
Professeur de Clinique Pédiatrique
Chaire de Pédiatrie Sociale

Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
du jury de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. HERRAULT

Qui m'a fourni le sujet de cette
thèse, les éléments nécessaires à
son élaboration.

En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. COHEN-SOLAL

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR S. SARRUT

Qui m'ont prodigué savoir et conseils
pour la rédaction de cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552011_0033

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PATEL (in memoriam)
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BOURGUIGNON
MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. DUBOST
MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELINOTTE (in memoriam)
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIALATTE
MONSIEUR LE DOCTEUR A. HERRAULT
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LAPLANE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOZZICONACCI
MONSIEUR LE PROFESSEUR D. ALAGILLE
MONSIEUR LE DOCTEUR M. AUSSANNAIRE
MONSIEUR LE DOCTEUR M. BARDIAUX

A MES MAITRES D'INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR E. ELIACHAR
MONSIEUR LE DOCTEUR J. WEILL
MONSIEUR LE DOCTEUR A. HERRAULT
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. LESTRADET
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAFOURCADE
MONSIEUR LE DOCTEUR J. SALET
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. LAPLANE
MONSIEUR LE PROFESSEUR D. ALAGILLE

Remerciements respectueux pour
l'enseignement qu'ils m'ont donné.

CRYPTOCOCCOSE CEREBRO-MENINGEE CHEZ L'ENFANT

- Etude d'une observation
- Revue de la littérature

-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

Chez l'homme, les manifestations pathologiques d'un champignon : le *Cryptococcus Neoformans* ou *Torula Neoformans*, sont rares.

La localisation cérébro-méningée est habituelle dans les formes disséminées. Ses manifestations évoluent le plus souvent de façon apparemment autonome. Le type de lésions anatomo-pathologiques, dont elles dépendent, justifie le terme de cryptococcose cérébro-méningée, ou torulose cérébro-méningée.

Cette pathologie commence à être bien connue chez l'adulte, où la cryptococcose se développe volontiers sur une maladie "maligne". Elle reste exceptionnelle chez l'enfant avec des modalités de survenue assez particulières.

L'observation récente d'un enfant de 8 ans atteint de cette affection, permet ce travail.

Nous nous proposons :

- 1 - de présenter l'observation de cet enfant.
- 2 - de rappeler la conception actuelle de la cryptococcose humaine.
- 3 - de commenter les points particuliers à l'enfant en fonction de notre cas personnel, des données de la littérature pédiatrique, de l'expérience des cas de l'adulte.
- 4 - de préciser enfin les principes thérapeutiques actuels :
 - par l'Amphoterricine B, qui a transformé le pronostic de la maladie, au prix d'une toxicité rendant son maniement délicat.
 - par la 5 fluorocytosine, toute dernière thérapeutique, d'efficacité réelle, de toxicité bien moindre, de maniement beaucoup plus facile.

I - RESUME DE L'OBSERVATION

=====

Enfant Didier B...

- Naissance le 29 mars 1962 au Cameroun.
- Aucun incident particulier jusqu'en novembre 1969.
- Aucun antécédent pathologique notable signalé chez les parents et la nombreuse fratrie.

HISTOIRE DE LA MALADIE

- En novembre 1969, à l'âge de 7 ans 8 mois, on note l'apparition de céphalées, un état subfébrile, un bon état général et un comportement normal.

- Début décembre 1969 : persistance et augmentation des céphalées surtout occipitales, état fébrile intermittent mais toujours modéré, sueurs abondantes, altération de l'état général, anorexie et crises d'agitation.

Pas d'examens complémentaires.

- Le 22 décembre 1969, l'enfant présente une crise convulsive motivant l'hospitalisation à l'hôpital de sa ville natale.

A l'examen on constate alors une raideur de la nuque et l'on fait pratiquer une ponction lombaire avant toute antibiothérapie.

Le liquide céphalo-rachidien montre :

- . un nombre d'éléments élevé (le nombre et la nature exacte ne sont pas connus).
- . une albuminorachie élevée.
- . un taux de sucre non précisé.
- . des chlorures normaux.
- . pas de germes à l'examen direct ni à la culture.

Le diagnostic de méningite purulente est porté et entraîne un traitement associant : Pénicilline 4 millions intra-musculaire . Tifomycine et Sultirène.

Ce traitement est poursuivi pendant un mois. Au cours de cette période les 7 et 20 janvier, l'enfant fait une crise convulsive (?) et une crise d'agitation avec pleurs, troubles de la parole et gestes incoordonnés.

L'enfant est alors transféré dans le service de Pédiatrie du Docteur Abédé à Yaoundé, d'autant que le liquide céphalo-rachidien ne se normalise pas et qu'un pneumocoque est trouvé à l'examen direct (la culture est restée négative).

A son entrée à l'hôpital de Yaoundé l'enfant est conscient, répond bien aux questions, mais :

- crie lorsqu'on le bouge,
- est hypertonique de façon globale avec réflexes ostéotendineux vifs et signe de Babinski bilatéral.
- pas de signe de localisation en dehors d'un strabisme gauche.

- Le fond d'oeil montre un oedème papillaire bilatéral sans hémorragie ni exsudat.

- La radiographie du crâne ne montre aucune anomalie.
- L'intra-dermo-réaction à 10 unités est négative.
- Le liquide céphalo-rachidien coule à peine et contient :
 - . 74 éléments (lymphocytes)
 - . 2 g d'albumine
 - . sucres non dosés
 - . 6,63 g de chlorures.

La recherche de B.K. est négative.

Après l'injection intra-rachidienne de Soludécadron le liquide céphalo-rachidien se met à couler plus librement et un pneumocoque est mis en évidence.

Le traitement institué comprend :

- . Pénicilline 10 millions I.V.
- . Terramycine 50 mg/kg/jour I.V.
- . Tifomycine 1 g/jour en I.M.
- . Sultirène 25 mg/kg/jour per os (?)

Après une amélioration passagère, l'état de l'enfant s'aggrave progressivement :

- deux crises convulsives surviennent malgré l'administration de Valium intra-veineux, la dernière, le 17 février, laisse, semble-t-il, un déficit post-critique prolongé.
- altération de la conscience qui aboutira au coma.
- baisse progressive de la vision vers le 17 février.

- Le 22 mars 1970, l'enfant est dans le coma, l'alimentation devient impossible.

- L'enfant est alors transporté dans le service du Docteur Herrault à l'Hôpital Hérold. A son arrivée le 24 mars 1970 on note :

- 1 - Un coma profond avec :
 - réaction à la pique = 0
 - réflexes pupillaires présents
 - réflexe cornéen présent
 - pas de troubles végétatifs :
 - . température 36°6
 - . tension artérielle : 9-5
 - . pouls 88
- 2 - Une hypertonie diffuse des membres supérieurs et des membres inférieurs avec :
 - réflexes ostéo-tendineux vifs mais symétriques,
 - pas de trépidation épileptoïde du pied,
 - pas de clonus de la rotule,
 - chute du bras gauche plus nette,
 - signe de Babinski gauche,
 - signe d'Hoffmann gauche,
 - ballotement passif plus important à droite,
 - pas de paralysie faciale.
- 3 - Une raideur de la nuque avec signe de Kernig.

4 - Une déshydratation avec : pli cutané, langue sèche. La perte de poids est de 2,500 kg en 3 mois. Cet aspect évoque tout à fait celui décrit sous le nom de "forme prolongée, cachectisante de Méningite".

Par ailleurs : coeur régulier sans souffle, auscultation pulmonaire normale sans encombrement patent, pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie, pas de ganglion notable.

Une crise convulsive survient à son arrivée.

Des examens complémentaires sont effectués :

- groupe sanguin : O rhésus positif,
- le fond d'oeil révèle des papilles normales sans signe d'hypertension intra-crânienne, la chorioretine est normale, une opacité cristallinienne est notée à gauche.
- la vitesse de sédimentation est à 35-57 mm.
- Sur la radiographie thoracique il semble exister une opacité du sommet gauche se projetant en arrière et en dehors, mal dissocié de l'opacité de l'omoplate.

- L'hémogramme montre :

Globules rouges : 3.640.000 avec 8,80 g d'hémoglobine

- . hypochromie
- . anisocytose
- . anisochromie

Globules blancs : 14.000 - dont polynucléaires
neutrophiles : 75
lymphocytes : 20
monocytes : 5

- Le prélèvement de gorge révèle la présence de bacilles de Friedländer et une flore gram positif et gram négatif.

- La radiographie du crâne montre :

- . une selle turcique un peu évasée, un massif sellaire déminéralisé, la disparition de la corticale du fond de la selle, le corps du sphénoïde a un aspect grillagé.

- . pas de déhiscence des sutures.
- . l'hypothèse d'une hypertension intra-crânienne est très probable (Docteur FAURE).

- Le liquide céphalo-rachidien présente un aspect citrin et xanthochromique avec :

- . 42 éléments dont 5 polynucléaires intacts et
1 polynucléaire altéré
- . 43 hématies intactes
- . Pas de germe visible, ni de B.K.
- . L'albuminorachie est à 35 g/l.
- . Chlorures à 6,90.
- . Sucres : résultats inférieurs à la sensibilité de la méthode.
- . La culture permettra d'isoler une colonie de cryptococcus neoformans.

- Electro-encéphalogramme (25 mars 1970) :

L'aspect du tracé est plat avec des oscillations lentes arythmiques de 1 à 3 c/seconde et de topographie diffuse.

La réactivité aux stimulations sonores et au pincement est complètement abolie.

On ne constate pas de signe d'asymétrie hémisphérique, ni de localisation (Docteur BLANC).

Traitement entrepris :

1 - Réhydratation par voie intra-veineuse et correction des perturbations hydro-électrolytiques associées à une alimentation par gavage.

2 - Traitement antibiotique : Totapen 3 g intra-veineux.

3 - Valium 15 mg puis 10 mg.

Evolution :

Le 25 mars l'état de l'enfant s'aggrave, nouvelle crise convulsive - coma plus profond. La mort survient brutalement le

lendemain 26 mars 1970, 48 heures après son arrivée. La réanimation est inefficace.

L'autopsie et les examens anatomo-pathologiques vont apporter le diagnostic, de même que la culture du liquide céphalo-rachidien (gelose au sang). L'identification du Cryptocoque a été confirmée par l'Institut Pasteur.

Compte-rendu autopsique : (Dr. SARRUT)

Le crâne : l'encéphale est recouvert de débris de pus desséché, très épais, non dissociable, en flammèche. On en retrouve dans tous les sillons de la convexité et à la base; l'encéphale lui-même est flasque (sera ouvert après fixation).

Le thorax, l'abdomen : les organes sont macroscopiquement normaux en dehors d'une zone d'adhérence du lobe supérieur gauche à la paroi (latéro-postérieure).

Conclusion : méningite purulente (ancienne, desséchée ?).

Frottis : à partir de pus desséché : éléments ronds, capsulés, faisant penser à une torulose.

Cultures : à partir du liquide céphalo-rachidien : gélose sang : +

à partir du pus desséché : gélose T : +

Souches envoyées à l'Institut Pasteur pour confirmation.

Dissection : 1°) - Les poumons : dans le sommet droit existe une cavité sans paroi, à pic.

Scus la zone d'adhérence, à gauche, existe un volumineux nodule (3 x 2 cm) fibreux, jaunâtre, dur.

2°) - Le cerveau : les plexus choroïdes sont englobés dans un épais feutrage blanchâtre, albuminoïde.

A la coupe le cortex se révèle parsemé de multiples petits nodules (1 à 2 mm) de gelée translucide, isolés ou en petits groupes, ceux-ci apparemment centrés par un vaisseau.

Compte-rendu anatomo-pathologique :

Système nerveux (la moëlle n'a pas été prélevée). Les lésions cérébrales sont importantes, diffuses, systématisées : elles prédominent au niveau du cortex et des plexus choroïdes ; au niveau du cortex, il existe une multitude de petits nodules translucides, de 1 à 3 mm de diamètre, très superficiels, suivant la surface et s'infiltrant avec elle le long des sillons ; ces nodules sont relativement plus fréquents au niveau des lobes occipitaux ; on n'en observe pas dans la paroi ventriculaire. Les plexus choroïdes sont englobés dans une volumineuse gangue blanchâtre d'aspect fibrineux.

Les poumons : la zone d'adhérence du sommet gauche recouvre un volumineux nodule, blanc jaunâtre, dur à la coupe mais non calcifié, de 3 x 6 x 3 cm environ, ovale, allongé, dans le sens de la hauteur ; il est très dense, de texture homogène, sans cavité.

Examen microscopique :

Les poumons :

1/ - En dehors du nodule, les différents prélèvements ne montrent que peu de chose : discrets foyers d'oedème (en réticulum), obturation de nombreuses bronches par du mucus dense, sont en rapport avec le coma terminal et peut être la période de déshydratation. Au niveau du lobe supérieur gauche, un petit infiltrat leucocytaire mononucléé, mal limité, et quelques dépôts pigmentaires (noirs, de type anthracose ?) sont à noter.

2/ - Le nodule n'est bien limité qu'en apparence, il n'a pas de paroi propre, mais est délimité par du tissu pulmonaire tassé, complété en bas par une cloison interlobulaire, et en dehors par la plèvre. Ce nodule est formé en totalité par des levures, en véritable culture distendant les cloisons inter-alvéolaires, qui sont étirées, rompues, ou au contraire reposées en petits trousseaux denses ; il n'existe pratiquement aucune

réaction de la part du tissu pulmonaire, et seulement une très discrète réaction inflammatoire, lymphocytaire périphérique.

La levure elle-même est visible, faiblement colorée par les colorants usuels, plus par le violet de gentiane ou le P.A.S.; la capsule n'est pas colorée et n'est visible qu'en négatif.

Foie, reins, surrénales, pancréas, rate, myocarde, intestins, ne montrent aucune anomalie (il n'a même pas été vu de pigment mélanique dans la rate).

Système nerveux :

Les lésions sont conformes à l'aspect macroscopique : elles prédominent au niveau des méninges et de la partie adjacente du cortex, et ne s'enfoncent pas davantage; de même au niveau des plexus choroïdes, ceux-ci et leur base sont largement pathologiques, mais il n'y a pas de lésion pariétale.

Comme au niveau du poumon, l'élément principal, et souvent isolé, est la prolifération des levures : la majorité des nodules translucides intra-cérébraux est formée exclusivement d'une colonie de cryptocoque, très uniforme, et à un même stade évolutif (?) si l'on en juge par l'homogénéité de la capsule (en culture en effet, on obtient des capsules plus ou moins importantes, selon l'âge, mais aussi il est vrai selon le milieu : l'importance de la capsule des éléments cérébraux ou méningés indiquerait, plus qu'un âge uniforme un milieu particulièrement propice à la culture de ces levures).

Quelquefois, dans ces nodules intra-corticaux, il peut exister quelques cellules lymphoïdes : elles sont toujours peu nombreuses.

Au niveau des méninges, la réaction lymphocytaire est beaucoup plus importante, plus diffuse; elle s'accompagne d'une réaction giganto-cellulaire en foyer; celle-ci est assez curieuse, car il n'y a pas de phagocytose à l'intérieur de ces

cellules géantes, et elles sont plutôt à distance des amas de torula . Ceux-ci sont nombreux, toujours nodulaires, de taille variable ; souvent centrés par un vaisseau, artériole ou veinule.

Le plus souvent en surface ou au fond des sillons méningés, avec leur infiltrat lymphoïde ou giganto-cellulaire, les amas de cryptocoque, restent séparés du cortex sous-jacent; mais parfois, on observe une "soudure", la surface corticale devient indifférenciable de la méningite (sinon par la bonne limitation et l'absence de pénétration leucocytaire); c'est dans ces zones que l'on observe la pénétration de nodules de levures dans le cortex cérébral, par "coulée" (le nodule ayant du ouvrir la méninge, puisqu'on ne retrouve plus celle-ci entre les torula et le parenchyme cérébral); cette coulée se fait assez souvent au niveau d'une pénétration vasculaire (lorsque celle-ci n'est pas visible, il s'agit probablement d'une incidence de coupe).

A la surface des méninges, on retrouve à distance quelques cryptocoques isolés (une coloration par le gram est nécessaire pour cela autrement un élément isolé passe très facilement inaperçu).

Quelques artérioles méningées (rares), offrent une image d'endartérite presque oblitérante.

Un gros tronc veineux par contre, montre des torula dans sa lumière (un seul, et il n'en sera pas vu ailleurs).

Au niveau des plexus choroïdes, le feutrage blanchâtre, albuminoïde, observé macroscopiquement, ne correspond que très peu à une gangue albumineuse; elle est surtout formée d'une prolifération massive de levures, ce n'est qu'une énorme colonie qui englobe le plexus, le dissocie peu. C'est à l'intérieur du plexus par contre que l'on retrouve une réaction inflammatoire, également lymphoïde et giganto-cellulaire; cet ensemble est très dense, et à distance, sur la paroi ventriculaire, on ne

retrouve que de très rares éléments libres, déposés sur la paroi simplement semble-t-il; il n'y a pas de foyer intracérébral à proximité du ventricule, semblant confirmer l'intégrité de cette paroi épendymaire.

Poumon ou cerveau, les levures se présentent de façon très homogène : un corps central du volume d'une hématie ou d'un lymphocyte, à l'intérieur duquel on devine une structure x (même colorabilité) et une capsule périphérique très large :
- sur les frottis, l'ensemble se colorait en masse, formant un corps arrondi très dense, très opaque;
- sur les coupes, la capsule ne se colore pas, et apparaît donc en négatif, cependant que le corps central prend tous les colorants : érythrosine, bleu d'aniline, violet de gentiane, PAS, bleu Alcyan ...

Conclusion : - méningo-encéphalite cryptococcique
- important nodule solitaire du poumon : porte
(Dr SARRUT) d'entrée ?

EN RESUME :

Cryptococcose cérébro-méningée chez un enfant camerounais de 8 ans, évoluant depuis cinq mois.

Aucun antécédent particulier.

Traitement par antibiothérapie polyvalente au bout de 1 mois et demi avec le diagnostic de méningite purulente sans germe décelé.

Aggravation progressive entraînant le transfert à l'hôpital de Yaoundé, où le traitement antibiotique est modifié, après la découverte difficile d'un pneumocoque. L'aggravation se poursuit motivant le transfert dans le service, où il arrive dans un coma profond avec un liquide céphalo-rachidien particulier : peu d'éléments - sucres effondrés - albuminorachie très élevée - pas de germe à l'examen direct.

Décès 48 heures après son admission, avant que soit connu le résultat de la culture du liquide céphalo-rachidien identifiant une colonie de *Cryptococcus Neoformans*.

L'autopsie permet d'isoler :

- Un nodule pulmonaire qui se révélera être un torulome.
- Des lésions cérébro-méningées diffuses avec gangue méningée cloisonnant la base.

L'anatomie pathologique :

- affirme le torulome pulmonaire, sans signe important de sclérose;
- révèle des lésions cryptococciques disséminées dans tout le cortex et les méninges, tout à fait caractéristiques.
- ne retrouve pas d'autres foyers cryptococciques.

II - CONCEPTION ACTUELLE DE LA CRYPTOCOCCOSE HUMAINE

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

A - Pathogénie

1 - Le champignon responsable est le *Cryptococcus Neoformans*, ou *Torula Neoformans*.

Sa diffusion sur terre est extrême.

On le trouve en grande abondance dans la fiente de pigeon et les déjections de nombreux volatiles.

Sa reproduction est asexuée.

Sa taille, 5 à 6 μ , est augmentée par la présence d'une enveloppe mucilagineuse de 5 à 10 μ .

2 - Cette capsule polysaccharidique est d'épaisseur variable. Elle semble protéger le champignon et en assurer la virulence. Celle-ci serait d'autant plus importante que la capsule est épaisse. L'addition d'encre de Chine dans le milieu, fait apparaître la capsule en négatif. C'est la technique de recherche du champignon dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien.

L'ensemble est doué d'un chimiotactisme négatif pour les polynucléaires.

Le champignon utilise le sucre du milieu ambiant, comme source énergétique.

3 - Son rôle pathogène a été prouvé par inoculations diverses :

- intraveineuse,
- intrarachidienne,
- intrapéritonéale,
- intradermique même.

L'animal de choix est la souris. La mort est rapide (10 à 15 jours) avec le plus souvent dissémination des lésions. Le cobaye

fait une maladie beaucoup plus torpide, d'évolution plus lente, rappelant l'évolution chez l'homme.

La rareté de la Cryptococcose humaine doit être opposée à la diffusion du champignon.

4 - Le mécanisme pathogénique n'est pas établi de façon formelle.

Le sérum d'un sujet adulte présente en règle un pouvoir anti-cryptococcique, inhibant le développement du champignon.

- . Une première théorie admet le saprophytisme du champignon au niveau de la peau, du tube digestif, des muqueuses O.R.L. ou génitales.

Une mutation pathogène permettrait le développement de la maladie. Les preuves du saprophytisme et d'une mutation pathogène ne sont pas établies.

- . Une deuxième théorie admet une voie exogène par opposition à cette théorie endogène.

Le champignon - à partir de ses sources terrestres et surtout des déjections de pigeon - serait inhalé, voire ingéré. Cette pénétration dans l'organisme n'est pas suffisante pour que se développe la maladie. Il faut une déficience locale ou générale des mécanismes immunitaires de défense, pour que la Cryptococcose se développe.

Cette théorie est généralement admise.

Le développement des Cryptococcoses de l'adulte sur des affections comme la maladie de Hodgkin, les lymphosarcomes, vient apporter un argument supplémentaire en faveur de cette déficience immunitaire.

5 - Le schéma évolutif de la maladie peut donc être ainsi conçu :

- Pénétration : voie pulmonaire surtout
- Développement local d'un torulome

- Celui-ci peut rester latent ou se manifester de façon non spécifique.
- Dissémination secondaire non obligatoire.
- Les organes touchés alors électivement sont :
 - . le cerveau et les méninges,
 - . la peau,
 - . le squelette,
 - . les ganglions, foie et rate.
- La voie hématogène est prouvée et habituelle
La voie lymphatique n'est pas exclue.
- L'évolution mortelle est la règle,
 - soit par complication cérébro méningée
 - soit par diffusion extrême de type septicémique.

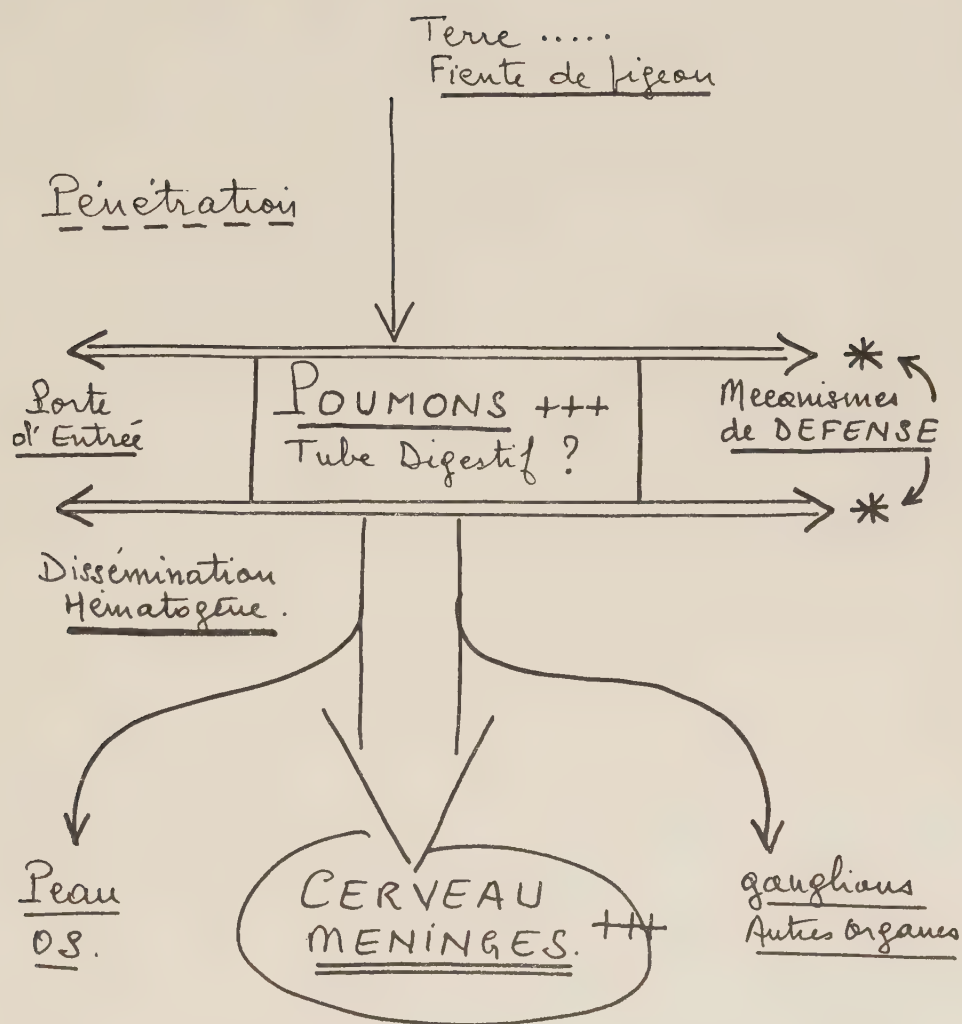


Schéma évolutif de la cryptococcose

6 - Les mécanismes de défense interviennent donc au niveau de la porte d'entrée pulmonaire en 2 étapes :

- Au moment de la pénétration et de la constitution du torulome pulmonaire
- Au moment de la dissémination à partir du foyer de Cryptocoques.

B - Aspects cliniques de la Cryptococcose humaine

1 - Les manifestations pulmonaires considérées comme porte d'entrée - ne sont jamais évocatrices.

- . le plus souvent, elles passent inaperçues, ne sont retrouvées qu'à l'interrogatoire, voire à l'autopsie.
- . quelquefois, elles réalisent une pneumopathie subaiguë, rarement inquiétante. Aucun caractère n'est vraiment spécifique :

- . Toux
- . Fébricule
- . Parfois hémoptysie.

. Radiologiquement, il est rare de trouver un foyer systématisé. Des images de miliaires, des opacités floconneuses, des nodules sous-pleuraux ont pu être décrits.

L'ensemble évoque plus une tuberculose qu'une Cryptococcose. Les deux affections peuvent coexister. La recherche du Cryptocoque dans les crachats, le produit de broncho aspiration est possible.

2 - Les autres manifestations surviennent avec un temps de latence variable, plusieurs mois en général. Cette latence est difficilement mise en évidence. On retrouve, parfois, un traitement corticothérapique ou une poussée d'une maladie du système réticulo-endothélial pour expliquer cette dissémination.

Les principales localisations sont :

- les localisations cérébro-méningées presque constantes, que nous verrons en détail.
- les localisations diverses.

a - Les localisations diverses :

- le derme des régions para osseuses, où l'aspect est celui d'un abcès torpide. La mise en évidence du Cryptocoque peut être faite par ponction, ou sur le pus s'écoulant de la fistulisation.

- le squelette, rachis, côtes, os longs, où l'aspect est celui d'une ostéite chronique avec géodes de diagnostic difficile.

- les ganglions en particulier ceux déjà atteints par une maladie "maligne" (Hodgkin, lympho sarcome).

- les atteintes hépatiques ou spléniques sont plus rares.

- de même les glandes endocrines (thyroïde, surrénales, pancréas).

- enfin l'atteinte du tissu hématopoiétique est le plus souvent terminale, simulant (ou associée à) une leucémie.

b - Les manifestations cérébro-méningées sont secondaires à la dissémination par voie hématogène des Cryptocoques. Les lésions sont constituées de Torulomes de taille variable sur le cortex et les méninges. L'ensemble se développe lentement. La symptomatologie est assez univoque. L'atteinte cérébro-méningée étant préférentielle. Le tableau est celui d'une affection cérébro-méningée subaiguë :

. Le premier symptôme est la céphalée, persistante, de caractère croissant. Ensuite surviennent les nausées, les vomissements. L'altération de l'état général est progressive. La constitution d'un syndrome méningé, plus ou moins fébrile, est lente. La raideur de la nuque discrète au début. Le syndrome méningé s'accompagne d'hypertension intracrânienne progressive avec flou

papillaire. Des convulsions, des paralysies de nerfs craniens, des manifestations oculaires peuvent apparaître au cours de l'évolution. Celle-ci se fait spontanément vers le coma avec souvent hypertension intracrânienne par feutrage et blocage de la base. La mort survient en quelques semaines ou quelques mois.

. Dans quelques cas, une symptomatologie focale est réalisée - de par la précocité du blocage et la localisation des Torulomes - Le tableau est alors celui d'une tumeur cérébrale ou cérébelleuse, voire d'une tumeur médullaire. Une intervention neuro-chirurgicale est la règle. Les prélèvements in situ qu'elle entraîne, permettent alors le diagnostic.

. Dans tous les cas, le diagnostic n'est pas fait au début, car les examens complémentaires ne le permettent pas.

. Le tableau d'une méningite subaiguë évoque d'abord la méningite tuberculeuse et cela d'autant plus qu'existent les lésions pulmonaires.

L'hémogramme, la vitesse de sédimentation ne sont pas significatifs.

La présence d'un flou papillaire rend prudentes les explorations du liquide céphalo rachidien.

Il est hypertendu, contient une centaine d'éléments à prédominance lymphocytaire. L'albuminorachie est élevée, autour de 1 g/l. Le taux des sucres - c'est là l'élément le plus important - est souvent bas, d'emblée ou secondairement; les chlorures subnormaux.

On ne retrouve pas de germes, pas de B.K. Les 2 diagnostics évoqués sont pourtant la méningite tuberculeuse et la méningite bactérienne sans germes décelés. Le traitement anti-tuberculeux ou antibactérien est institué. L'absence d'amélioration est souvent un motif pour reprendre les investigations.

. La difficulté de faire le diagnostic de Torulose cérébro-méningée tient à de nombreux facteurs :

- l'absence de spécificité de la symptomatologie
- la rareté de l'affection ne faisant pas pratiquer les examens spécifiques
- la nécessité de répéter ces examens avant d'obtenir un résultat positif.

C - 2 types d'examens permettent le diagnostic

- la recherche et la culture du Cryptocoque
- les tests sérologiques.

1 - La mise en évidence du Cryptococcus Neoformans est le plus important et le plus indiscutable.

a - La recherche à l'examen direct peut se faire sur tout prélèvement de pus, de sang, d'urine et surtout de liquide céphalo rachidien, à condition d'additionner la préparation d'encre de chine.

Dans le liquide céphalo rachidien, par exemple, le Cryptocoque peut facilement être pris pour 1 lymphocyte ou une hématie à la cellule de Nageotte.

L'encre de chine fait apparaître la capsule en négatif et ainsi permet la reconnaissance du champignon par son aspect caractéristique. Cependant dans un liquide céphalo rachidien pathologique, l'examen, malgré une bonne technique, peut être négatif. On incrimine le feutrage de la base, gênant la diffusion des cryptocoques, dans l'ensemble du liquide céphalo rachidien.

b - La culture dépend de la même façon de la présence en nombre suffisant des cryptocoques.

Théoriquement, le champignon pousse sur tous les milieux enrichis usuels (gélose maltosée, gélose acide, ou gélose au sang) et sur des milieux plus spécifiques (type Sabouraud). L'hémoculture pousse très lentement sur Sabouraud. Mais il semble que

des conditions de température (trop froid ou trop chaud) et surtout la moindre trace de substances inhibitrices (par exemple l'actidione) inhibent la multiplication et rendent la culture négative.

On voit donc la nécessité de répéter les examens et de s'entourer du maximum de précautions pour que la mise en évidence du champignon soit possible.

Les colonies sont ocre et l'identification se fait de la même façon avec une goutte d'encre de chine. Mais la poussée est lente - cette notion est importante à connaître.

2 - La sérologie est un moyen beaucoup plus aléatoire. Le faible pouvoir antigénique, la paralysie immunitaire ont été les premières hypothèses émises pour expliquer la difficulté de trouver des résultats positifs.

- L'insensibilité des principaux tests proposés et
- surtout la neutralisation des Anticorps par un excès d'antigènes,

est peut-être une explication plus valable.

Il semble que la mise en évidence des antigènes soit plus facile et plus spécifique que la détermination des anticorps.

- . Un test d'hémagglutination a permis quelques résultats positifs.
- . Mais ce sont les techniques d'Immunofluorescence qui sont les plus précises. Elles ont remplacé la technique de fixation du complément.

Elles permettent de chiffrer le taux d'antigènes dans le sang et le liquide céphalo rachidien. De même le dosage des anticorps y est possible par des méthodes indirectes. Ceci est précieux pour définir des critères de guérison.

Ainsi a-t-on pu voir régresser rapidement le taux d'antigène sous traitement avec ascension du taux d'anticorps. On peut considérer la maladie guérie, quand le taux d'antigène est nul et le taux d'anticorps stable et bas.

- . Une intra dermo-réaction a été proposée avec des résultats concordants dans 40 % des cas.

L'absence, ou l'erreur diagnostique, est fréquente surtout au début.

D - Un caractère par sa fréquence, doit permettre d'y penser : le Cryptococcose se greffe volontiers sur une maladie grave :

- maladie de Hodgkin (30 % des cas de l'adulte)
- lympho sarcome
- leucémies
- diabète
- tuberculose, avec possible association
- maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Par ailleurs, on retrouve souvent une Corticothérapie prolongée. Ce facteur prédisposant a pu être démontré expérimentalement.

Au total, sur l'ensemble des Cryptococcoses décrites chez l'adulte et l'enfant, 80 % des cas sont développés ou associés à une maladie "délibitante". La dépression des moyens immunitaires de défense a été la première hypothèse. Les preuves sont surtout indirectes. Les études immunitaires ont été rarement faites. Ceci reste un bon argument clinique pour rechercher, avec soin, le champignon, devant toute pathologie cérébro-méningée qui ne fait pas sa preuve, en s'aidant des tests sérologiques.

E - Le traitement : 4 thérapeutiques ont été successivement essayées :

- 1 - l'Actidione
- 2 - la Sulfadiazine
- 3 - l'Amphoterricine B
- 4 - la 5 fluoro cytosine.

1 - Les propriétés antimycosiques de l'Actidione - ou cycloheximide - ont été découvertes in vitro. Des traces dans un milieu

de culture empêchaient la culture du *Cryptococcus Neoformans*. Les essais dans la maladie, même in situ, se sont avérés des échecs.

Cette thérapeutique a été rapidement abandonnée.

2 - La Sulfadiazine a permis dans les localisations cérébro-méningées des prolongations appréciables, plusieurs guérisons avec séquelles majeures, et une guérison sans séquelle chez un enfant.

Cette thérapeutique a été abandonnée au profit de l'Amphotericine B, dont les résultats ont été plus spectaculaires.

3 - L'introduction de l'Amphotericine B dans le traitement de la Cryptococcose marque un tournant dans le pronostic de cette affection. Une fois sur 2, elle a permis la guérison, semble-t-il complète, sans séquelle. Cette thérapeutique a pour inconvénient d'être de maniement délicat, avec une élimination rénale lente et une toxicité cardiaque et rénale nette. Elle exige donc une surveillance précise, des doses progressivement augmentées.

Dans l'immédiat, hyperthermie, vomissements, éruptions, voire véritable choc anaphylactique, peuvent se voir, nécessitant une thérapeutique préventive (antihistaminiques, etc...) ou curative. Dans un certain nombre de cas, ces incidents majeurs obligent à interrompre le traitement.

De même, la survenue de signes d'atteinte rénale doit faire diminuer, voire arrêter, le traitement. Nous détaillerons la technique de traitement chez l'enfant dans les commentaires propres à l'enfant.

De plus, des cas "stérilisés" de façon durable par l'Amphotericine B, ont pu être autopsiés, lorsque la maladie concomitante l'a permis par son évolution fatale. On a pu retrouvé des Cryptocoques disséminés au niveau du cerveau et des méninges, mais aussi au niveau d'organes dont l'atteinte n'avait pas été envisagée, comme les ganglions, le foie, voire les surrénales.

Deux possibilités pour expliquer cette présence :

1 - Malgré la guérison apparente, un certain nombre de foyers de Cryptocoques peuvent rester "quiescents ". Peut-être la rechute éventuelle dépend-elle de ces "restes quiescents".

2 - La poussée terminale de la maladie s'accompagne d'une dissémination de la Cryptococcose, à la faveur d'un affaiblissement des mécanismes immunitaires de défense. L'Amphotéricine B a donc des limites dans son efficacité (intolérance, toxicité, action incomplète).

4 - La découverte de l'action antimycosique de la 5 fluoro cytosine est récente(1968). Son application thérapeutique encore plus. Il semble cependant que son efficacité soit réelle. Les quelques cas traités ont été considérés comme guéris. Le principal intérêt est son mode d'administration per os. Sa tolérance semble bonne. Nous préciserons aussi les détails de son emploi, dans le chapitre thérapeutique de l'enfant.

F - L'Anatomie pathologique permet de préciser le mode de développement du Cryptocoque in situ.

1 - Dans les méninges, les lésions apparaissent comme une coque gélatineuse, fibrineuse, plus ou moins purulente, enveloppant l'ensemble du cerveau, les circonvolutions et les espaces sous arachnoidiens. Dans le parenchyme cérébral, la coloration à l'hématoxyline-éosine fait apparaître les amas de cryptocoques, de taille variable, disséminés autour des vaisseaux à la fois dans la substance grise et dans la substance blanche. On peut les faire apparaître, aussi, en employant la technique des anticorps fluorescents.

- L'ensemble apparaît comme une multitude de pseudokystes gélatineux semblant refouler par leur paroi, le parenchyme.

- Il y a peu ou pas d'inflammation.

2 - Dans les formes généralisées, on peut les retrouver dans des localisations variables du système réticulo endothélial ou des glandes endocrines.

Les cryptococoques seraient captés par les cellules géantes où ils se multiplieraient d'autant plus que leur capsule est épaisse. On ne note cependant pas ou peu de signe d'effraction.

3 - Dans le poumon, les lésions sont, soit disséminées, soit, plus souvent, localisées sous forme d'un Torulome de taille et de siège variable.

Ici, comme dans les autres organes atteints, les réactions inflammatoires et scléreuses sont toujours discrètes. Il est donc difficile d'affirmer l'ancienneté du Torulome pulmonaire considéré comme la porte d'entrée de la maladie. Dans certains cas, les lésions pulmonaires apparaissent vraiment antérieures aux lésions de Cryptococcose disséminée.

Quelque soit le siège, la lésion caractéristique est le torulome de taille variable :

- Les petits disséminés, avec couronne de cellules géantes, ont été appelés granulomes.
- Les plus gros, torulomes proprement dits.

L'absence de réaction inflammatoire, fait concevoir son développement comme une tumeur refoulent le parenchyme sur lequel elle se développe.

D'où le nom de Neoformans.

L'intérieur est formé d'un entassement de cryptococoques identiques, quant à la taille de leur capsule - "culture pure de cryptococoques".

Telle est, actuellement, la conception de la Cryptococcose humaine et de ses manifestations cérébroméningées. Chez l'enfant, les cas publiés et notre cas personnel font ressortir des différences notables avec les cas de l'adulte.

Nous allons les commenter en comparant les différentes publications pédiatriques, notre observation et les cas significatifs de l'adulte.

III - PARTICULARITES DE LA CRYPTOCOCCOSE CEREBRO-MENINGEE

1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2810 2811 2812 2813 2814 2

CHEZ L'ENFANT

NAME GRADE SCHOOL ADDRESS CITY STATE ZIP

Cinquante deux cas de cryptococcose chez l'enfant sont publiés. 43 comportent des manifestations cérébro-méningées prédominantes ou isolées. Les particularités sont donc tirées de ces 43 cas et de notre observation. Celle-ci porte à 44, le nombre de cryptococcoses cérébro-méningées.

Les données des cas publiés ne sont pas homogènes, ce qui gêne la comparaison et limite les conclusions. Nous étudierons successivement :

- la fréquence,
- l'âge,
- le sexe,
- les symptômes cliniques,
- l'étude du liquide céphalo-rachidien, et les autres possibilités du laboratoire,
- les données anatomo-pathologiques.

Le pronostic sera envisagé avec les possibilités thérapeutiques.

A - La fréquence :

1) - Le total de 53 cas de cryptococcose chez l'enfant met en évidence le caractère exceptionnel de l'affection. Les limites de l'enfant étant fixées à 15 ans inclus. - Cette rareté est moindre chez l'adulte. Le nombre d'observations publiées dépasse 500 et ce total ne tient pas compte des cas déclarés sans détails, ni des cas non publiés. Le rapport de 1 cas chez l'enfant pour 15 cas de l'adulte semble probable, voire 1 sur 20.

2) - La fréquence des manifestations ou localisations
cérébro-méningées est comparable chez l'adulte et chez l'enfant :
44 cas sur 53 enfants. Le rapport de 4/5 est celui retrouvé en
pathologie adulte. C'est souligner la fréquence et le caractère
électif de cette localisation.

3) - Les autres localisations cutanées, osseuses ou ganglionnaires, sont beaucoup plus exceptionnelles, de même les formes d'allure septicémique (9 cas sur 53). Ces dernières étant soit des formes néo-natales, soit des manifestations terminales de maladie maligne. Une seule de ces formes d'allure septicémique ne comportait pas de signes cérébro-méningés.

B - L'âge et le sexe :

Deux tranches d'âge doivent être séparées :

- 1 - La période néo-natale
- 2 - Le nourrisson et le grand enfant

1) - Il existe 7 cas de cryptococcose cérébro-méningée néo-natale dont une a évolué jusqu'à 52 semaines, mais avec une symptomatologie torpide ayant débuté dans la période néo-natale.

Cette relative fréquence des manifestations néo-natales de la maladie est à retenir.

Nous en étudierons la symptomatologie ultérieurement.

2) - Entre 1 et 15 ans, la répartition est à peu près homogène, avec un nombre discrètement plus élevé à 4 ans, 6-7 ans, 10 ans et 12 ans.

Les associations morbides ne venant que pour une part seulement expliquer les écarts.

3) - On retrouve la prédominance du nombre de cas de sexe masculin : 29 cas masculins et 15 cas féminins. Cette proportion est comparable aux cas de l'adulte. Prédominance masculine : 2 cas pour 1 féminin.

Dans les 7 cas néo-nataux, la prédominance masculine est beaucoup plus nette : 6 masculins pour 1 féminin. L'âge, en dehors de cette période, ne change pas le rapport.

C - Les associations morbides :

La différence est ici très nette entre adulte et enfant.

a) Chez l'adulte : 80 % des cas semblent se développer sur une affection pré-existante, maligne surtout. Les principales étant, rappelons-le :

- La maladie de Hodgkin très fréquemment (30 % des cas)
- La leucémie
- Le cancer
- La tuberculose
- La maladie de B.B.S.
- Le diabète

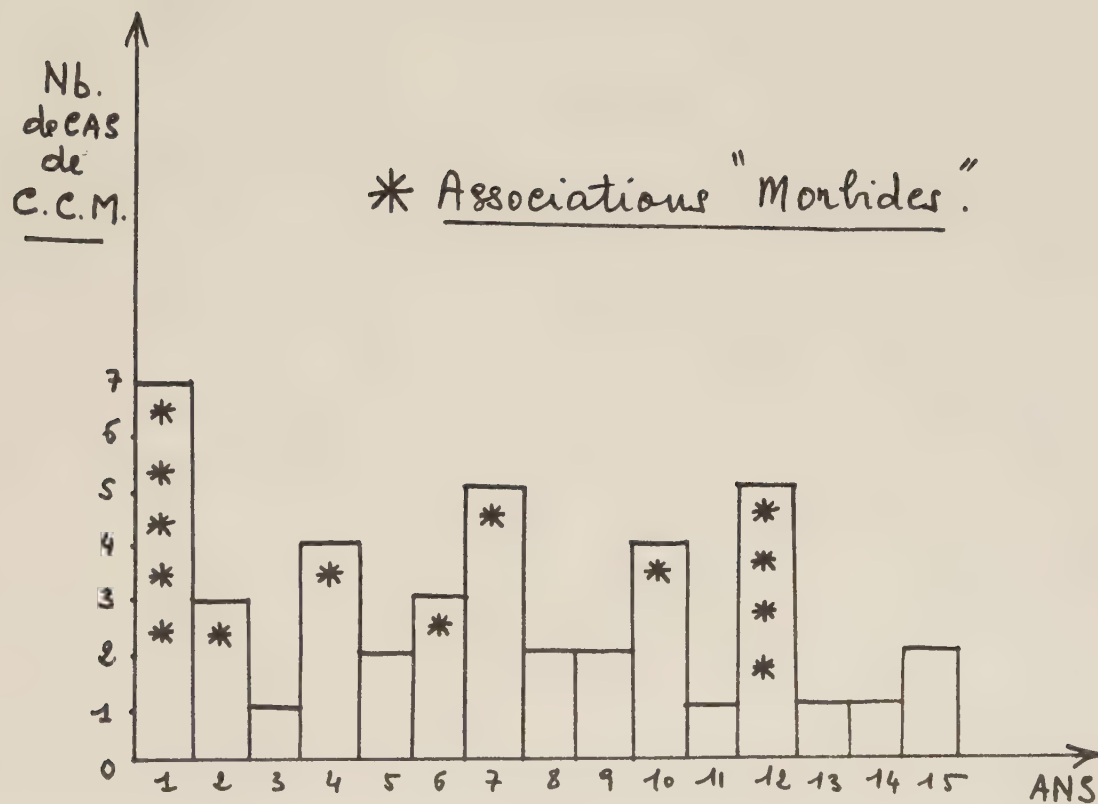
L'influence néfaste d'un traitement corticothérapique prolongé est aussi souvent notée et a été prouvée expérimentalement. Quelques cas ont été décrits après traitement par les immuno-dépresseurs.

Cette coexistence fréquente a permis d'envisager l'effondrement des réactions de défenses immunitaires comme facteur permettant le développement de la maladie. Les preuves scientifiques n'ont pas été apportées car les techniques d'investigation sont trop récentes. Quelques cas ont été étudiés, en particulier au cours de la maladie de Hodgkin, avec des réponses dissociées de l'immunité tissulaire et humorale.

Ces associations morbides sont si fréquentes, que l'apparition de manifestations cérébro-méningées sur un tel terrain suffit chez l'adulte à faire rechercher la cryptococcose. Un cas récent de cryptococcose cérébro-méningée chez un adulte diabétique paraissant primitif a fait découvrir à l'autopsie un hépatome et un cancer du rein.

b) Chez l'enfant, au contraire, ces associations sont peu fréquentes. 13 cas sur 44 ont pu être décrits associés à une autre maladie. Quelques-uns d'entre eux, semblent, de plus, douteux. On retrouve cependant quelques associations comparables à celles de l'adulte :

- 2 maladies de Hodgkin
- 2 sarcoïdoses
- 2 tuberculoses
- 1 histoplasmosse
- 1 candidose généralisée
- 1 toxoplasmosse (+ 3 cas douteux néo-nataux)
- 1 leucémie



Répartition suivant l'âge
des cryptococcoses cérébro-méningées

Ainsi, une fois sur quatre seulement, peut-on retrouver une affection acquise susceptible de perturber fonctionnellement ou anatomiquement, le fonctionnement des réactions immunitaires.

Des investigations méritent d'être faites dans tout cas de cryptococcose, afin d'extérioriser cette dépression des réactions immunitaires, pour conserver chez l'enfant, cette conception pathogénique.

On ne retrouve pas non plus d'antécédents évoquant un déficit congénital. En dehors des cas néo-nataux, on ne peut pas envisager cette autre possibilité. Dans un cas, un déficit en gamma-globulines est signalé (sans chiffre exact) avec une anémie hypochrome rebelle au traitement martial.

Il est difficile d'associer, comme facteur prédisposant, des maladies comme la maladie de Hodgkin ou la leucémie d'une part, une tuberculose, une candidose ou une toxoplasmose d'autre part.

Enfin, la prolongation des maladies malignes, leur traitement par les drogues immuno-dépressives ou la corticothérapie, l'emploi de plus en plus fréquent et prolongé de ces thérapeutiques dans d'autres affections non malignes, devrait augmenter le risque de greffe d'une cryptococcose. - Si l'on accepte cette conception pathogénique. - Il ne semble pas que ce soit le cas chez l'enfant, où le nombre de cryptococcoses reste faible, dans les dernières années.

Il convient cependant de garder présente à l'esprit cette possibilité de greffe mycosique, devant toute manifestation cérébro-méningée anormale, au cours de ces affections ou de ces traitements.

D - La symptomatologie clinique :

Nous commenterons : - les cas néo-nataux

- les signes cérébro-méningés

- l'association avec des signes pulmonaires.

Cryptococcose néo-natale :

a) - 5 cryptococcoses néo-natales ont une symptomatologie comparable, et s'étalent entre 12 jours et 7 semaines.

Sont notés dans ces 5 observations :

- Ictère prolongé
- Episodes de cyanose
- Eruption ou purpura
- Hépto-splénomégalie
- Convulsions répétées
- Micro ou hydrocéphalie
- Chorioretinite avec un décollement de rétine et une cataracte
- Calcifications punctiformes à la radiographie du crâne.

Cet ensemble symptomatique évoque bien une foetopathie et particulièrement la toxoplasmose congénitale.

Un seul de ces cas était associé de façon formelle à une authentique toxoplasmose. Ce qui rend délicat l'interprétation de la symptomatologie spécifique de l'une et l'autre maladie.

Dans 3 autres cas, le diagnostic de toxoplasmose a été envisagé.

L'autopsie n'ayant pas été faite, seule la culture du liquide céphalo-rachidien a permis le diagnostic de cryptococcose. La preuve de la toxoplasmose n'a pas été apportée, mais celle-ci a été considérée comme probable.

Dans 1 cas, un tableau identique était compliqué d'une candidose généralisée. Le cryptococcus neo-formans a été trouvé à l'examen direct et à la culture du liquide céphalo-rachidien. Un traitement par la Sulfadiazine a prolongé l'évolution de 6 semaines. Le diagnostic de cryptococcose ayant été fait le 17ème jour.

2 cas sont très différents de ce tableau stéréotypé

- L'un concerne un enfant vu à l'âge de 32 semaines, mort très rapidement, où l'autopsie a montré une atteinte diffuse de l'organisme par des lésions cryptococciques, avec entre autres

atteintes celles des surrénales et de la rate. L'interrogatoire a permis de retrouver une symptomatologie torpide évoluant depuis la période néo-natale, mais sans détails précis avant la généralisation terminale.

- L'autre est très particulier, puisqu'il s'agit d'un enfant mort à la naissance avec des malformations encéphaliques multiples. L'autopsie a montré une cryptococcose disséminée, avec des lésions au niveau des malformations encéphaliques. La mère céphalalgique a été trouvée porteuse de cryptococcus neo-formans dans ses urines et dans ses sécrétions vaginales. Dans ce cas, très spectaculaire, la date de la contamination in utero n'est pas précisable. Les rapports avec les malformations cérébrales impliqueraient une contamination très précoce au cours de la grossesse. Il est aussi possible qu'il s'agisse d'une greffe cryptococcique sur des malformations pré-existantes.

Ces cas néo-nataux démontrent la possibilité de contamination in utero en fin de grossesse et impliquent de penser à la cryptococcose comme étiologie des foetopathies, au même titre que : la toxoplasmose, la syphilis, ou les foetopathies virales.

La relative lenteur d'évolution (plusieurs semaines), les possibilités de mise en évidence du cryptocoque, les tests immunologiques, la possibilité d'un traitement approprié, en sont les éléments particuliers.

b) - La symptomatologie cérébro-méningée, en dehors des cas néo-nataux.

Notre observation correspond bien au schéma assez univoque de l'évolution de la maladie.

Le premier signe est toujours la céphalée. Celle-ci prend son caractère rebelle progressivement. Plusieurs semaines passent avant que n'apparaissent d'autres symptômes : vertiges, nausées, irritabilité. Cet ensemble finit par inquiéter quand surviennent :

- la fièvre - souvent modérée et irrégulière
- des vomissements
- un état confusionnel ou stuporeux

La constitution lente d'un syndrome méningé avec raideur de la nuque et signes de Kernig et de Brudzinski, oriente les investigations.

Le délai entre le premier symptôme - la céphalée - et la première consultation varie entre 1 mois et 3 mois. Plusieurs semaines ou mois sont encore nécessaires pour que le diagnostic soit établi, par les examens de liquide céphalo-rachidien, quand ce n'est pas par l'autopsie. L'ensemble de la maladie, en dehors des quelques cas traités et guéris, évolue donc sur plusieurs mois - 6 mois en moyenne.

Orientés par cette symptomatologie, deux examens sont pratiqués :

- le fond d'oeil. Il peut être normal, mais montre souvent un flou papillaire discret, d'interprétation délicate, invitant à le vérifier ultérieurement.

- le liquide céphalo-rachidien ramené par une ponction prudente :

- est modérément hypertendu
- contient une centaine d'éléments surtout lymphocytaires, parfois de formule panachée, les polynucléaires étant peu altérés
- l'albuminorrachie est à 1 g/l
- les sucres sont bas
- les chlorures sub-normaux

Il n'y a pas de germes, ni de B.K. à l'examen direct et à la culture.

Cet ensemble monomorphe dans la quasi totalité des cas, fait porter à tort le diagnostic : - soit de méningite tuberculeuse
- soit de méningite bactérienne aseptique.

La conséquence est la mise en route d'un traitement non approprié. L'absence d'amélioration et l'aggravation font reprendre les investigations de façon itérative. C'est au cours de celles-ci, que le diagnostic peut alors être établi correctement.

L'évolution insidieuse vers le coma avec apparition de crises convulsives, de paralysies diverses (nerfs crâniens), l'installation d'un blocage avec hypertension intra-crânienne, est donc la règle.

Comme chez l'adulte, une symptomatologie focale d'allure neuro-chirurgicale est parfois réalisée. 3 interventions ont été réalisées chez l'enfant dans un but diagnostique et surtout thérapeutique (dérivation).

Ce tableau clinique est parfois compliqué par les symptômes propres d'une maladie associée. L'association avec une tuberculose dans 2 cas est venu compliquer le diagnostic.

Cette absence de particularité et de spécificité chez l'enfant des manifestations cérébro-méningées, implique de rechercher systématiquement les preuves de cette mycose, devant tout tableau de méningite subaiguë qui ne fait pas la preuve de son origine tuberculeuse ou bactérienne rapidement. C'est la seule manière de ne pas en retarder trop le diagnostic.

c) Avant de rappeler les possibilités diagnostiques par l'étude du liquide céphalo-rachidien et par la sérologie, nous terminerons ce chapitre des symptômes cliniques, par l'étude des manifestations pulmonaires.

Celles-ci sont rares. 5 fois seulement une symptomatologie clinique a été retrouvée dans les antécédents. 9 fois des anomalies radiologiques ont été notées, sous forme d'opacités floues avec aspect réticulo-nodulaire et un aspect de miliaire. Dans notre observation, l'opacité, correspondant au nodule trouvé à l'autopsie, est passée inaperçue, retrouvée à posteriori. Au total, 15 fois l'atteinte pulmonaire a pu être certifiée. 12 autopsies n'en ont pas trouvé.

E - Les examens permettant le diagnostic :

Ils sont de 2 sortes : - l'étude du liquide céphalo-rachidien
- la sérologie.

1) L'étude du liquide céphalo-rachidien permet de le faire de 3 façons :

a) la première est une orientation : mise en évidence d'une méningite particulière par :

- le petit nombre d'éléments : les chiffres varient de 50 à 400 éléments.

- l'absence de prédominance lymphocytaire nette.

- l'albuminorachie variable : les chiffres vont de 0,70 à 35 g dans notre observation. La date du prélèvement est un facteur important. L'albuminorachie tend à croître au cours de l'évolution non traitée.

- l'abaissement des sucres, moins constant, mais beaucoup plus significatif. Les variations oscillent entre un chiffre normal et une absence complète, comme dans notre cas. Cet abaissement des sucres se précise au cours de l'évolution, quelquefois même au début du traitement. Sur plusieurs prélèvements, un abaissement des sucres est presque constant.

- l'absence de germes ou de B.K. (en dehors d'une association) surtout, avant tout traitement.

b) La recherche du cryptocoque à l'examen direct est le plus important, parce que le plus rapide. Pour cela, il faut y penser et ajouter une goutte d'encre de chine, sinon le champignon passe inaperçu, confondu avec les éléments.

Sur l'ensemble des cas publiés, la recherche a été positive une fois sur deux permettant le diagnostic. Assez souvent, plusieurs prélèvements ont été nécessaires avant que cette recherche ne soit positive. Cette inconstance des résultats est probablement dépendante de la concentration du champignon dans le liquide céphalo-rachidien - toujours faible au début.

c) La culture est inconstamment positive, pour la même raison peut être. Les milieux de culture sont différents, sans que ceci puisse intervenir, puisque le champignon pousse sur tous les milieux enrichis. La culture sur milieu spécifique type Sabouraud est faite lorsque le diagnostic est évoqué. Le développement lent

du champignon est à connaître, afin de ne pas donner une réponse négative trop rapide.

Ces deux examens répétés doivent apporter la clef du diagnostic, concordants une fois sur 2, dissociés une fois sur deux. Une meilleure technique doit permettre de les rendre plus constamment positifs.

2) - La sérologie chez l'enfant n'a pas été étudiée de façon valable. Chez l'adulte ses résultats positifs ont été un appoint non négligeable, en particulier les techniques d'immuno-fluorescence pour le diagnostic et surtout la surveillance du traitement. Elles méritent d'être employées dans toute méningite subaiguë d'étiologie non évidente chez l'enfant.

3) - Les constatations autopsiques ont permis, seules, dans 5 cas, de faire le diagnostic de cryptococcose.

F - Données anatomo-pathologiques :

Chez l'enfant, elles ne diffèrent pas des données de la Cryptococcose chez l'adulte. On retrouve les mêmes caractères :

- inconstance de la porte d'entrée pulmonaire (10 fois retrouvée à l'autopsie : comme dans notre observation);
- difficulté, voire impossibilité de mettre en évidence des preuves de l'ancienneté de ces lésions (peu de sclérose);
- discrétion des réactions du type inflammatoire autour des torulomes;
- dissémination hémotogène extériorisée par le groupement péri-vasculaire des torulomes;
- possibilité d'atteintes cérébrale et méningée concomitantes ou dissociées avec effraction des méninges vers le cortex (cf. notre observation);
- important feutrage de la base, par une gangue expliquant le danger de blocage précoce, et limitant la diffusion des cryptococques dans le liquide céphalo-rachidien.

Rappelons que deux cas, considérés comme guéris, décédés de leur maladie maligne initiale, ont permis de retrouver des torulomes disséminés, non soupçonnés cliniquement.

Ceci rappelle l'incertitude évolutive de la Cryptococose. Le développement du champignon étant sous la dépendance de facteurs complexes. Les uns inhibiteurs (Immunité ?), les autres facilitants (Corticothérapie, maladie du système réticulo-endothélial).

G - Avant d'envisager les principes thérapeutiques par l'Amphoterricine B et par la 5 fluorocytosine, quelques considérations pronostiques chez l'enfant.

L'évolution a été constamment mortelle, jusqu'à l'apparition de la Sulfadiazine, où la survie s'est faite avec de lourdes séquelles cérébrales.

L'Amphoterricine B est venue apporter des guérisons complètes 1 fois sur 2.

Enfin la 5 fluorocytosine apporte la guérison complète, semble-t-il, constamment.

Ainsi chez l'enfant, 3 grandes étapes successives :

- . 12 cas ont été traités par la Sulfadiazine :
 - 5 guérisons avec lourdes séquelles
 - 1 guérison avec séquelles discrètes (traitement de 2 ans).
- . 7 cas traités par l'Amphoterricine B
 - 3 guérisons sans séquelle, dont 1 traitée par l'association Amphoterricine B, Sulfadiazine en dehors du traitement anti-tuberculeux triple pour tuberculose pulmonaire ?
 - 1 guérison avec séquelles discrètes (signes électro-encéphalographiques) sans traitement d'entretien.
- . 1 cas, traité par la 5 fluorocytosine, avec guérison sans séquelle - ceci est moins spectaculaire que les cas "adultes", où tous les cas traités sont considérés comme guéris, avec une

facilité autorisant tous les espoirs.

H - Les séquelles sont graves, en cas de thérapeutique insuffisante ;

- retard psychomoteur majeur
- dysrythmie majeure
- hydrocéphalie
- atrophie optique

Deux séquelles "discrètes" :

- l'une après guérison par la Sulfadiazine : traitement anti-convulsif nécessaire ;
- l'autre encore plus discrète après guérison par l'Amphoterricine B : perturbations électroencéphalographiques ne nécessitant cependant pas de traitement.

Ceci justifie une thérapeutique bien codifiée et surtout un diagnostic précoce.

Nous allons préciser maintenant le traitement par l'Amphoterricine B et par la 5 fluorocytosine dans leur principe et dans leur maniement.

devant être très surveillée (fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, rashes divers).

Son action sur les membranes cellulaires riches en stéroïdes explique sa toxicité sur le cœur, le rein et les hématies :

- sur le cœur : troubles du rythme, voire arrêt cardiaque,
- sur les hématies : une hémolyse discrète, mais responsable parfois d'anémie,
- sur le rein surtout : la toxicité semble en rapport avec la dose totale d'antibiotique. Celui-ci a une élimination lente. Chez l'adulte, les signes apparaissent entre 5 et 10 grammes. Les doses devant être réduites chez les sujets ayant des antécédents rénaux. L'insuffisance rénale doit être prévenue par surveillance de l'urée sanguine et des clearances. Toute altération de celles-ci implique d'arrêter le traitement jusqu'à normalisation des fonctions rénales.

Cette élimination très lente par les reins fait retrouver l'Amphoterricine B dans les urines jusqu'à 2 mois après l'injection. Pour obtenir une concentration sanguine entre 0,3 et 6 microgrammes par millilitre, il faut en règle, chez l'adulte, 1 mg par kilo.

Cette concentration se maintient 24 à 48 h. après l'arrêt de la perfusion. Elle permet d'obtenir des concentrations intrarachidiennes maximum de 1,5 $\mu\text{g/ml}$. Ceci ne permet pas toujours une activité patente dans les méningites. La voie intra-rachidienne est alors possible avec encore plus de précautions.

c) On administre, l'Amphoterricine B en perfusion lente : 1 mg dilué dans 10 ml de glucosé à 5 %. Il est prudent de commencer par des doses faibles de 0,25 mg/kg administrées en 6 heures.

- On augmente progressivement jusqu'à 1 mg/kg sans jamais dépasser 1,5 mg/kg d'abord tous les jours, puis tous les 2 jours.
- Lorsque l'injection est très rapide, des chocs de type anaphylactique, des collapsus, des convulsions, des fibrillations

cardiaques ont été décrits.

- Il faut protéger la solution de la lumière, agiter la solution toutes les 15 à 30 minutes, prévoir l'adjonction d'autres thérapeutiques par une tubulure en Y.
- On peut ajouter pour prévenir les thrombo-phlébites locales 5 mg d'Héparine pour 100 ml. L'Hémisuccinate d'hydro-cortisone peut être systématiquement ajouté pour prévenir les manifestations allergiques (25 à 100 mg).
- Dès que le taux d'urée sanguine dépasse 0,40 g/l. Il faut espacer tous les 7 jours jusqu'à retour à la normale du taux de l'urée.
- Toute réduction de 50 % des clearances de la créatinine est un signe d'atteinte rénale obligeant à interrompre le traitement.
- Les clearances peuvent redevenir normales au bout de 2 à 3 semaines - ce qui autorise à le reprendre.
- Enfin une thérapeutique symptomatique des troubles digestifs (nausées, vomissements) est nécessaire.
- Lorsqu'on reprend le traitement, il convient de recommencer avec des doses faibles 0,25 mg par kilo de poids.

Le traitement est en principe poursuivi pendant 2 à 3 mois.

d) La localisation cérébro-méningée a fait associer un traitement local intra-rachidien.

Celui-ci a été fait en retirant 5 ml de liquide céphalo-rachidien dans lequel on dilue l'Amphoterricine B. On commence par 0,1 mg en augmentant jusqu'à 0,5 mg toutes les 48 ou 72 heures.

- L'injection doit être très lente :

- Rétention d'urine
- Aréflexie ostéo-tendineuse
- Paresthésies, voire paralysies
- Incontinences sphinctériennes

ont été décrites (arachnoïdite, myélite).

- L'arrêt des injections les fait, en principe, régresser. Chez

l'enfant ce traitement intra-rachidien, n'a pas été essayé, la voie veineuse seule, a semblé suffisante.

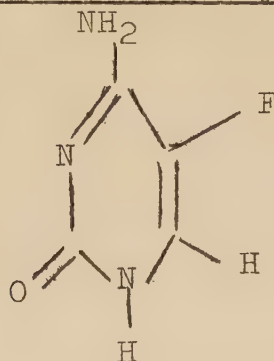
La tolérance a paru meilleure que chez l'adulte mais la dose de 1 mg par kilo et par jour n'a pas été dépassée.

Le résultat y a été comparable, puisqu'il a entraîné une guérison sans séquelle dans 50 % des cas (chez l'adulte, sur 47 cas, même pourcentage).

B - Le traitement par la 5 fluorocytosine :

- L'activité antimycosique de cette substance est de connaissance récente. Son efficacité in vitro a été rapportée en 1967. Son premier essai thérapeutique chez l'homme est de 1968.

C'est un dérivé fluoré de la Cytosine :



- Il agit comme un antimétabolite de la Cytosine, base pyrimidique des constituants ARN et ADN cellulaires. Cette activité antimétabolite s'exercerait sur la plupart, sinon tous les champignons. Elle stopperait ainsi leur prolifération. Cette action n'intéresserait pas les cellules humaines - ce qui semble à priori douteux -, ni les bactéries.

Quoiqu'il en soit, l'activité antimycosique est réelle, sinon constante.

- Aux doses usuelles, 2 grammes par jour chez l'adulte, la concentration sanguine inhibitrice persiste pendant 6 à 10 heures.

Les doses peuvent donc être fractionnées en 3 prises sans dommage. L'activité dans le liquide céphalo-rachidien est identique, ce qui rend inutile un traitement local.

Le passage dans les urines s'effectue sans changement.

- Ce traitement a été essayé sur des candidoses sévères et sur quelques cas de cryptococcoses cérébro-méningées chez l'adulte.

Parmi ceux-ci, un échec avec intolérance grave à l'Amphotéricine, a été guéri rapidement par la 5 fluorocytosine à la dose de 100 mg/kg, bien supérieure à la dose "usuelle" (6 g par jour, pour un adulte de 60 kg).

- La durée totale du traitement varie entre 50 et 60 jours. Les tests sérologiques, ont montré la disparition totale des antigènes dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, la disparition des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien, la persistance d'un taux d'anticorps sériques faible - stigmates de guérison.
- La tolérance a été parfaite, en dehors d'un cas de pancytopenie au bout de 4 semaines de traitement, par ailleurs réversible.
- La guérison a été complète dans tous les cas traités. La 5 fluorocytosine a été employée une seule fois chez l'enfant avec le même succès, rapporté cette année :

Il s'agit d'une fille de 7 ans, présentant une cryptococcose cérébro-méningée installée depuis 3 mois. 500 mg de 5 fluorocytosine, donnés toutes les 8 heures soit 1,50 g par jour pendant 4 semaines $\frac{1}{2}$. Puis, 2 g/jour pendant 5 semaines supplémentaires.

Au total, un traitement de 10 semaines à des doses supérieures à celles de l'adulte (100 mg/kg). L'amélioration a été rapide. La guérison stable 3 mois après l'arrêt du traitement.

Aucune anomalie sanguine, rénale ou hépatique n'a été retrouvée.

Les 3 avantages majeurs de cette nouvelle thérapeutique sont :

- la facilité d'administration : per os, sans troubles digestifs;
- la tolérance générale très satisfaisante avec une surveillance sanguine nécessaire;
- l'efficacité constante au niveau des localisations cérébro-méningées.

Un recul supplémentaire est nécessaire, mais elle apparaît déjà comme un tournant définitif dans le pronostic de cette mycose.

- La dépression des systèmes immunitaires de défense a été considérée comme indispensable pour que la cryptococcose se développe.

La vérification biologique de cette dépression immunitaire est rarement faite. Les résultats ne sont pas concordants.

5 - Son aspect trompeur que réalise la constitution insidieuse d'un syndrome méningé

dont la composante biologique n'est pas spécifique.

- L'hypercytose à prédominance lymphocytaire,
- l'hyperalbuminorachie,
- l'hypoglycorachie,

évoquent une méningite tuberculeuse, ou une méningite bactérienne. L'absence de B.K. et de germes à l'examen direct et à la culture, doivent faire rechercher une mycose.

6 - La difficulté de mettre en évidence le champignon dans le liquide céphalo-rachidien, au début de la maladie, tant par l'examen direct avec encra de Chine que par la culture sur milieux enrichis ou spécifiques, oblige à répéter ces examens. Les réactions sérologiques par les techniques d'immuno-fluorescence doivent être faites dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, afin de dépister antigènes et anticorps.

7 - La dissémination variable des torulones à la fois cérébrale et méningée, avec dans tous les cas un caractère très particulier : l'absence de réaction inflammatoire véritable et l'absence de suppuration adjacente (peu ou pas de polynucléaires).

La porte d'entrée pulmonaire est retrouvée inconstamment, sous forme d'un torulome repoussant le parenchyme pulmonaire.

8 - Le pronostic de cette affection a été transformé par l'introduction de deux thérapeutiques actives :

- L'Amphoterricine B de maniement délicat, dont la toxicité limite les possibilités curatives.

- La 5 Fluorocytosine, récemment utilisée, dont le maniement au contraire, est très facile. L'efficacité réelle de cette drogue mérite d'être confirmée par des observations supplémentaires.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen,

M. le Professeur MANDE

M. le Professeur FREZAL

VU, le Recteur,

M. MALLET

- 8 - BENNINGTON J.L., SETH HOBER L. and MORGENSTERN N.L. -
Increased susceptibility to cryptococcosis following
steroid therapy.
Diseases of the Chest. 1964, 45, 262.
- 9 - BERGER H., BIANCHETTI B., KNERSTEINER W., WIDMER R., STRICKER E.
and GLOOR F. -
Diagnostic, difficulties in a fatal infection with *Cryptococcus Neoformans* in a child.
Ann.Paediat. (Basel) 1962, 199, 315.
- 10 - BERGMAN F. -
Occurence of *Cryptococcus Neoformans* in Sweden.
Acta Medica Scandinavica 1963, 174, 651.
- 11 - BERK M. and GERSTL B. -
Torulosis Producing a Solitary Pulmonary Lesion; Report
of a four year case with Lobectomy.
J.A.M.A., 1952, 149, 1310.
- 12 - BOCQUET J.P. -
Association maladie de Hodgkin, cryptococcose, deficit
en Immunoglobulines. A propos d'une observation.
Thèse Paris, 1966, N° 986.
- 13 - BONNATI J., ROGERS J.V. and HOPKINS W.A. -
Pulmonary Cryptococcosis.
Radiology, 1956, 66, 188.
- 14 - BONNARD J., GUIHARD R.D. et LEROUX -
A propos d'un cas de Torulose Méningée, phase terminale
d'une Maladie de Hodgkin.
Jour. Rad. Elect. Med. Nuel., 1964, 10, 45.
- 15 - BORDERON J.C., SCHWEISGUTH O., LEMERLE J. et DROUHET E. -
Association Cryptococcose-Salmonellose chez un enfant
atteint de Maladie de Hodgkin.
Presse Med. 1969, 45, 1601.

- 16 - BOSHES L.D., SHERMON I.C., HESSER C.J., MILZER A. and
MACLEAN M. -
Fungus Infection of the Central Nervous System, Experience
in Treatment of Cryptococcosis with Cycloheximidine
(Actidione).
A.M.A. Arch. Neurol. et Psychat. 1956, 75, 175.
- 17 - BUBB H. -
Cryptococcus neoformans infection in bone.
S. Afric. Med. J., 1955, 29, 1259.
- 18 - BUTLER W.T. -
Pharmacology, Toxicity and Therapeutic usefulness of
Amphotericin B.
J.A.M.A. 1966, 195, 371.
- 19 - BUTLER W.T., ALLING D.N., SPICKARD A. and UTZ J.P. -
Diagnostic and prognostic value of clinical and labora-
tory findings in Cryptococcal meningitis : a follow up
study of forty patients.
New. Engl. J. Med., 1964, 270, 59.
- 20 - CARTON C.A. -
Treatment of Central Nervous System Cryptococcosis.
Ann. Int. Med., 1952, 37, 123.
- 21 - CARTON C.A. and MOUNT L.A. -
Neurosurgical Aspect of Cryptococcosis.
J. Neurosurg. 1951, 8, 143.
- 22 - CHRISTIE A., MIDDLETON J.G., PETERSON J.C. and Mc VIEHER D.L.-
Treatment of Disseminated Histoplasmosis with Ethyl Vanil-
late. Pediatrics, 1951, 7, 7.
- 23 - CLOWARD R.B. -
Torula Meningitis. First Case to be reported in Hawai.
Hawai Med. J., 1948, 7, 377.

- 24 - COHEN M. -
Binocular Papilledema in a Case of Torulosis Associated
with Hodgkin's diseases.
Arch. Opht., 1944, 32, 477.
- 25 - COLMERS R.A., INNIGER W. et STERNBERG D.H. -
Cryptococcus Neoformans endocarditis cured by Amphotericin B.
J.A.M.A., 1967, 199, 762.
- 26 - COX L.B. and TOLHURST J.C. -
Human Torulosis. A clinical pathological and microbiological Study with a report of 13 cas.
Melbourne University Press, 1946.
- 27 - D'AUNOY R. and LOFFERTY C.R. -
Torula Meningitis in a child.
Am. J. Clin. Path. 1939, 9, 236.
- 28 - DEBRE R., LAMY M., LEBLOIS C., NICK J., GRUMBACH F. et NORMAND -
Sur la Torulose. Etude clinique et expérimentale (A propos d'un cas observé chez un enfant atteint de Lymphogranulomatose maligne).
Annal. Paediatrici, 1947, 33, 168.
- 29 - DEBRE R. et coll. -
Développement d'une Méningite à Torula histolytica chez un enfant de 12 ans atteint de lymphogranulomatose maligne.
Bull. Acad. Med. Paris, 1946, 130, 443.
- 30 - DELARUE J. et ABELANET R. -
Anatomie pathologique des mycoses pulmonaires.
Schweiz. Med. Wschr. 1968, 98, 1409.

- 31 - DEMASSIEUX J.L., GRASSET A., MOLLARET M., BEJAT J.,
LANCRET P. et SAFARIEN A. -
Septicémie à *Cryptococcus Neoformans*.
Presse Med., 1963, 71, 1297.
- 32 - DESPELGNES J., BATTESTI M.R., VIALA J.J. et FATH A. -
Diagnostic de laboratoire de la *Cryptococcose* méningée.
Lyon Med. 1964, 46, 1072.
- 33 - DORMER B.A. and FINDLEY M. -
Generalized *Cryptococcosis* with osseous involvement.
S. Afr. Med. J., 1960, 34, 611.
- 34 - DORMER B.A., FRIEDLANDER J., JILES F.J. and SIMPSON F.W. -
Tumor of Lungs due to *Cryptococcus histolyticus*.
J. Thoracic. Surg., 1945, 14, 322.
- 35 - DROUHET E. -
Action de l'Amphoterricine B dans les mycoses profondes.
Sem. Ther. 1961, 2, 101.
- 36 - DROUHET E. -
Thérapeutique de la *Cryptococcose*.
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1964, 44, 673.
- 37 - DROUHET E., MARTIN L., BRUMPT L. et DEBRAY J. -
Cryptococcose cutanée, méningée et viscérale associée
à une réticulose maligne.
Presse Med. 1961, 69, 1983.
- 38 - EMMANUEL B., CHING E., LIEBERMAN A.D. and GOLDIN M. -
Cryptococcus Meningitis in a child successfully treated
with Amphoterricin B.
J. Pediat. 1961, 59, 577.
- 39 - EMMONS C.W. -
Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil.
J. Bact. 1951, 62, 685.

40 - EMMONS C.W. -

Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columbia livia*).
Amer. J. Hyg. 1955, 62, 227.

41 - EMMONS C.W. -

The significance of saprophytism in the Epidemiology of the mycoses.
Tr. New York Acad. Sc. 1954, 17, 157.

42 - EVANS E.E. and HARRELL E.R. -

Cryptococcosis. A review of Recent Cases.
Univ. Michigan. M. Bull. 1952, 18, 43.

43 - FREEMAN W. -

Torula meningoencephalitis; comparative pathology in 19 cases.
Tr. Am. Neurol. A., 1930, 56, 203.

44 - FISHER A.M. -

The clinical picture associated with infections due to *Cryptococcus Neoformans* (*Torula Histolytica*).
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1950, 86, 383.

45 - FITCHETT M.S. and WEIDMAN F. -

Generalized Torulosis Associated with Hodgkin's Disease.
Arch. Path., 1934, 18, 225.

46 - GAVIN HILDICK-SMITH M.D. -

Antifungal Antibiotics.
Ped. Clinics of North. America 1968, 15, 112.

47 - GEANEY B., HORSFOLL W.R. and NEILSON G. -

Torulosis in Queensland. A report of 14 cas.
Med. J. Aust. 1956, 2, 378.

48 - GENTILLINI M. et JOUFFROY -

La *Cryptococcose*.
Poumons et Coeur, 1964, 6, 20.

- 49 - GOSHING H.R. and GILMER W.S. -
Skeletal Cryptococcosis (Torulosis). Report of a case
and review of the literature.
J. Bone Joint Surg. (Amer.) 1956, 38, 660.
- 50 - GREENING R.R. and MEUVILLE L.G. -
Roentgen Findings in Torulosis. Report of 4 cases.
Radiology, 1947, 48, 381.
- 51 - GRUNBERG E., PRINCE H.N. and UTZ J.P. -
"Observations of the Activity of two never Antifungal
Agents, Saramycin (X 5079 C) and 5 fluoro-cytosine" in
Proceeding of the fifth International Congress of Chimio-
therapy, Vienne, 1967, p. 64.
- 52 - HALL B.D. and MARDES R.E. -
Treatment of Cryptococcosis with Terramycin.
U.S. Armed Forces M.J., 1953, 4, 1061.
- 53 - HAMILTON L.C. and THOMPSON P.E. -
Treatment of Meningitis (Due to Cryptococcus Neoformans)
with Penicillin.
Amer. J. Dis. Child. 1946, 72, 334.
- 54 - HOFF C.L. -
Immunity Studies of Cryptococcus hominis (Torula histoly-
tica) in Mice.
J. Lab. Clin. Med., 1942, 27, 751.
- 55 - HOOFT C., PINTALEN J. and COLLEUS J. -
Méningite à Cryptococcus.
Acta Paediat. Belg. 1955, 9, 152.
- 56 - HUANG C.T., WONG P.C. et CHAN - TEOH C.M. -
Cryptococcal Meningitis in Hong-Kong.
J. Clin. Path., 1963, 16, 464.

- 57 - HUTTER R.V.P. and COLLINS H.S. -
The occurrence of opportunistic fungus infections in a cancer hospital.
Lab. Invest., 1962, 11, 1035.
- 58 - JOHNS F.M. and ATTAWAY C.L. -
Torula Meningitis. Report of a Case and Summary of Literature.
Amer. J. Clin. Path. 1933, 3, 45.
- 59 - KEALL D.D., WILKIE J.A. and BRUNS C. -
Cryptococcosis : A survey of cases diagnosed in Western Australia with a report of two cases.
Med. J. Aust. 1968, 2, 665.
- 60 - KLEIN E. -
Pathogenic microbes in milk.
J. Hyg. (London) 1901, 1, 78.
- 61 - KWAN W.Y. -
Mycotic meningitis, report of a case.
Chirurg. New Med. J., 1952, 2, 472.
- 62 - LEPON H., RUBINSTEIN L., COHN F. and SHANDRE J. -
A case of Cryptococcus Neoformans Meningo-encephalitis complication Boeck's Sarcoid.
Pediatrics, 1957, 19, 377.
- 63 - LEVIN E.A. -
Torula Infection of the Central Nervous System.
Arch. Int. Med., 1937, 59, 667.
- 64 - LEVI-VALENSI A., SARFATI E., COHEN ADAD F. et LORENTE P. -
Maladie de Hodgkin associée à une tuberculose ganglionnaire et compliquée de Torulose à forme méningée.
Arch. Franç. Pediat. 1957, 14, 225.

- 65 - LITTMAN M.L. and WALTER J.E. -
Cryptococcosis : Current Status.
Amer. J. Med. 1968, 45, 922.
- 66 - LITTMAN M.L. and ZIMMERMAN L.E. -
Cryptococcosis (Torulosis)
New York, Grune et Stratton, Inc, 1956.
- 67 - LONGMIRE W.P. and GOODWIN P.C. -
Generalized Torula Infection, case Report with Review
and observation on Pathogenesis.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1939, 64, 22.
- 68 - MAC DONALD R., GREENBERG and KRAMER R. -
Cryptococcal Meningitis.
Arch. Dis. in Childhood, 1970, 45, 417.
- 69 - MARSHALL M. and TEED R.W. -
Torula histolytica Meningoencephalitis. Recovering
Following Bilateral Mastoidectomy and Sulfonamide
Therapy. Preliminary Report.
J.A.M.A., 1942, 120, 527.
- 70 - Mc MATH W.F.T. and HUSSAIN K.K. -
Cryptococcal Meningo-encephalitis.
Brit. Med. J., 1961, 91, 5244.
- 71 - MIDER G.B., SMITH F.D. and BROÏ W.E. -
Systemic Infection with Cryptococcus Neoformans and
Histoplasma capsulation in some Patient.
Arch. Path., 1947, 43, 102.
- 72 - MOLLARET P., REILLY J. et BASTIN R. -
La forme ganglionnaire localisée de la Cryptococcose.
Lyon Med. 1960, 203, 71.

- 73 - MONNET P., COUDERT J., BERTHENOD M., BLANC P.E. -
Méningo encéphalite à Torula chez un nourrisson.
Lyon Med. 1955, 193, 377.
- 74 - NANDA S., KESS I., COHN M. and DRESSLER S. -
Coexistence of Tuberculosis and Cryptococcal Meningitis.
Pediatrics, 1957, 20, 45.
- 75 - NASSON E. and WEINBERG - MEWINTI C. -
Torulosis of the Newborn.
Harefuah, 1948, 35, 50.
- 76 - NEUHAUSER E.B.D. and TUEKER A. -
The roentgen Changes Produced by diffuse Torulosis in the
newborn.
Amer. J. Roentgen. 1948, 59, 805.
- 77 - OLIVEIRA COMPAS J. -
Congenital Meningoencephalitis due to Torulosis Neoformans.
Preliminary Report.
Bol. Clin. des Hopit. Civis. Lisbon 1954, 18, 609.
- 78 - PRINSTONE B.L. and SAUNDERS S.J. -
Aspects of Cryptococcosis.
South. African J. Laboratory Clin. Med. 1959, 5, 156.
- 79 - RATCLIFFE H.E. and COOK W.R. -
Cryptococcosis. Review of the literature and report of a
case with Initial Pulmonary Findings.
U.S. Armed Forces M.J. 1950, 1, 957.
- 80 - RAYA L.C. (et al.)
Cryptococcose associada a uma formação congênita.
Considerações a propósito de um caso.
Pediatría Prática. São Paulo, 1965, 36, 179.

- 81 - REVES D.L., BUTT E.M. and HAMMACK R.N. -
Torula Infection of Lungs and Central Nervous System.
Arch. Int. Med., 1941, 68, 57.
- 82 - RIPPEY J.J., RAPER W.A.H., JEANES A.L. and BRIGHT M.V. -
Cryptococcal Meningoencephalitis.
J. Clin. Path., 1965, 18, 296.
- 83 - RODGER R.C., TERRY L.L. and BINFORD C.H. -
Histoplasmosis, Cryptococcosis and Tuberculosis Complicating Hodgkin's Disease. Report of a Case.
Amer. J. Clin. Path. 1951, 21, 153.
- 84 - SABIN A.B. and FELDMAN H.A. -
Chorioretinopathy associated with other Incidence of Cerebral Damage in Childhood Syndrome of Unknown Etiology separable from congenital Toxoplasmosis.
J. Pediat. 1949, 55, 296.
- 85 - SIEWERS C.M.F. and CROWNBLITT H.G. -
Cryptococcosis (Torulosis) in Children. A report of four Cases.
Pediatrics, 1964, 34, 3.
- 86 - SIGUIER F., GODEAU R., ABELANETP., DE SAINT-MAUR P., NEVOT P. et SICARD D. -
Cryptococcose disséminée révélatrice d'un hépatome et d'un cancer du Rein.
Ann. Med. Int. 1970, 5, 523.
- 87 - SMITH F.B. and CRAWFORD J.S. -
Fatal granulomatosis of the Central Nervous System due to a yeast.
J. Path. and Bact. 1930, 33, 291.
- 88 - SOYSAL S.S., UNAT E.K. et TAHSING -
Un cas de Cryptococcose.
Arch. Franç. Pediat., 1954, 11, 246.

- 89 - SPICER C., HIATT W.O. and KESSEL J.F. -
Candida Albicans and Cryptococcus Neoformans Occuring as
Infective Agents in an 8 year old boy.
J. Pediat., 1948, 33, 761.
- 90 - SPICKARD A., BUTLER W.I., ANDRIOLE V. and UTZ J.P. -
The improved prognosis of cryptococcol meningitis with
amphoterricin B therapy.
Ann. Int. Med., 1962, 56, 114.
- 91 - STODDART J.L. and LUTLER E.C. -
Torula Infection in man.
Monograph of the Rockefeller Institute for Medical Research,
New York, 1916, 6, 1.
- 92 - TAKOS M.J. -
Experimental Cryptococcosis produced by the ingestion of
virulent organisms.
New England J. Med., 1956, 254, 598.
- 93 - TASSEL D. and MEDOFF M.A. -
Treatment of Candida Septis and Cryptococcus Meningitis
with 5 fluorocytosine.
J.A.M.A. 1968, 206, 830.
- 94 - TAYLOR R.L. and DUNGMANI C. -
Occurence of Cryptococcus Neoformans in Thayland.
Am. J. Epidemio. Baltimore, 1968, 87, 318.
- 95 - UNAT E.K., PARS B. and KOSYAK J.P. -
A case of Cryptococcosis of the colon.
Brit. Med. J., 1960, 524, 1501.
- 96 - VIALA J.J., FATH A., ROCHE P., MOULINIER B., DESPEIGNES J.,
CROIZAT P. et REVOL L. -
Cryptococcose cérébro-méningée et hémopathie maligne.
A propos de 2 observations.
Lyon Med. 1964, 46, 1059.

- 97 - VOYLES G.Q. and BECK E.M. -
Systemic Infection due to *Torula Histolytica*. Report of
4 cases and Review of the literature.
Arch. Int. Med., 1946, 77, 504.
- 98 - WATKINS J.S., CAMPBELL M.J., GARDNER-MEDVIN D., INGHAUER M.R.
and MURRAY I.G. -
Two cases of Cryptococcal Meningitis, one treated with
5 fluorocytosine.
Brit. Med. J., 1969, 3, 29.
- 99 - WEN S.F., YOUNG S.P., LII H.C. and LU C.H. -
Cryptococcosis. A report of four additional cases with
review of eleven cases found in Taiwan.
J. Formose Med. Ass. 1961, 60, 867.
- 100 - WHITEHILL M.R. and RAWSON A.J. -
Treatment of generalized Cryptococcosis with 2 hydroxy-
stilbamidine.
Virginia Med. Month., 1954, 81, 591.
- 101 - WILSON H.M. and DURYCE A.W. -
Cryptococcus Meningitis (Torulosis) treated with a new
Antibiotic Actidione.
A.M.A. Arch. Neurol. and Psychiat., 1951, 66, 470.
- 102 - ZIMMERMAN L.E. and RAPPAPORT M. -
Occurence of Cryptococcosis in patients with malignant
disease of reticulo-endothelial system.
Am. J. Clin. Path., 1954, 24, 1050.

